

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-526570

(P2001-526570A)

(43) 公表日 平成13年12月18日 (2001. 12. 18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	チマコード* (参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	V
A 6 1 F 2/02		A 6 1 F 2/02	
C 0 7 K 5/08		C 0 7 K 5/08	
	5/10	5/10	
	5/12	5/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 60 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-549890	(71) 出願人	メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ ト ベシュレンクテル ハフトング ドイツ連邦共和国 64293 ダルムシュタ ット フランクフルター シュトラッセ 250
(86) (22) 出願日	平成10年5月9日 (1998. 5. 9)	(72) 発明者	ケッサレル, ホルスト ドイツ連邦共和国 85748 ガールヒンク リヒテンベルグシュトラッセ 4
(85) 翻訳文提出日	平成11年11月22日 (1999. 11. 22)	(72) 発明者	フィンジンゲル, ディールク ドイツ連邦共和国 85748 ガールヒンク リヒテンベルグシュトラッセ 4
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 8 / 0 2 7 5 3	(74) 代理人	弁理士 金田 暢之 (外 2 名)
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 5 2 6 1 9		
(87) 国際公開日	平成10年11月26日 (1998. 11. 26)		
(31) 優先権主張番号	1 9 7 2 1 3 5 2 . 9		
(32) 優先日	平成9年5月22日 (1997. 5. 22)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)		
(31) 優先権主張番号	1 9 7 5 5 8 0 1 . 1		
(32) 優先日	平成9年12月16日 (1997. 12. 16)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ペプチド被覆インプラントおよびその調製方法

(57) 【要約】

本発明は、試験管内では、個々の場合において、適当な生体材料の組織一体化を完成すると考える細胞種の付着を主に刺激し、同時に、試験管内において、そのプロセスに反する細胞種の付着をよくは刺激することのない、合成された、細胞または組織選択的なRGDペプチドによる被覆により、生体材料、特にインプラントの生体機能付加の可能性を記載する。

Y z z

P D { z I A L A

I g % ~ fi n E a A t x z

fl • Ø z æ L • Ø A y v \ h ' 重

I » t h • Ø % A fl E % 重

L ~ y v \ h 重

) L L A } g N X ~ A O L y v 重

/ L \ < • Ø - ~ " - « Ø A 重

Ø A " Ø q g n fi n 重

> , % " Ø ¥ ¢ W % A 重

v g " } ‡ E Ø « A \ L 重

V R " Ø I " C e O 重

C v g ¥ ° A ' I " » 重

" q • Ø / A O L y v \ h " 重

\ ¥ ~

) D O L y v \ h " A A J [" q 重

- ~ \ ¥ ~ • Ø z 重

< D A J [" q " " " ¥ ¢ P ' 重

C 重

$\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-X-SH A}$ (i)

- - - A w ~ CO-NH-(CH₂)₁-A

2 12 n 2 4 G

$\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-[NH-CO-(CH}_2\text{)}_n\text{]}_p\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{ A}$ (ii)

- - - A 2 8 G

$\text{XO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH)}_q\text{-CO-(CH}_2\text{)}_r\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{ (iii) A}$

- - - A 1 3 n 2 8 B

> D A J [" q " " " ¥ ¢ P ' 重

L C 重

$\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH G}$ (ia)

$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$ G (ib)

$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ G (iia)

$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ G (iib)

$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ G (iiaa)

$-(\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH})_2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ (iiib)

T D y v ` h " A A ~ h L A 腐

v g ¥ ° A ' ' A J [腐

~ C v g ¥ ° • Ø - ~ 腐

L C 腐

U D y v ` h E F fl ~ æ ϕ 腐

> 2.0 3.5nm " Ø / y v ` h A 腐

t • Ø - ~ ` ¥ ~ • Ø ϕ 腐

V D y v 腐 3 ^ ϕ 5 > » E ~ • Ø - 腐

¥ ~ • Ø ϕ P ` U ϕ , 腐

W D A ~ 腐 GD L • Ø y v ` h - 腐

ϕ , 腐 ' 腐 L 腐

X D RGD f K z æ y v ` h - ~ 腐

C v

10 D O L y v ` h % ~ y v ` h A J 腐

¥ ° ~ g l ° % • t 腐

- ~ ` ¥ ~ • Ø ϕ P ` X ϕ 腐

11 D L A } g N X " A E p ϕ 腐

L o C I n C u b h fl ~ ~ ` < 腐

[ϕ A fi K " ϕ ` i A % " - 腐

` ¥ ~ • Ø 腐0 ϕ , 腐 ' 腐 L 腐

12 D ϕ 1 11 L C v g 腐

i j 腐 - C v g " } ± 腐

¥ ϕ - - 腐

(4)

、 ¥ Q O O P W

ii j K " I ¥ ¢ L • Ø O 基

iii j O L y v 、 h ~ C v g » 基

% ~ O L A J [" q ~ / L 基

" Ø y v 、 h I z æ " A » C 基

O p ^ [L • Ø W I E 、 基

¢ Ø - ~ 、 基

13 D W I g D C e O e ¥ ¢ 基

« " R 基 s / 基2 L

14 D C v g ¥ ° O L y v 、 h 基

A ... ^ C v ¢ % Ø m 基2

% I3 L

y > z
 y v ` h ϕ C v ⑤
 { > " A C v g ` L ' « ⑤
 • Ø - ~ - « Ø y v ` h - ϕ † ⑤
 I « z C v g ⑤ y v ` h - ⑤
 v g ⑤ » ⑤
 { > " A ` K " g D O " ⑤
 ⑤ % ⑤ » } Ø I - A ⑤ ° I ⑤
 ϕ W I ~ • Ø A I E ⑤
 - B ⑤ - " A C v g " } † ⑤
 v g X ¥ ° " A E ⑤
 y v ` h - A ϕ - « A p † ⑤
 - B ⑤ - " A † A g D ` H A

L • Ø u æ » v o C I n C u b h ⑤
 L Ø X y v ` h L A ⑤
 ' " ` < Ø - ⑤

" a A u { > y v ` h v ~ ϕ / p ⑤
 L A E t • Ø - ~ - « Ø S ⑤
 A ` " A ⑤R) A O V⑤) ⑤ A X ⑤D) A ~ m

RGA y- vI ` hEGDA y v ` h j l ⑤

ϕ " D K " y v ` h ⑤ ⑤ z æ

A S , E t ⑤

- L ϕ T O - " A L « I ⑤

ϕ Ø æ y v ` h ⑤

fl Ø T O - " A ⑤ z " ⑤

Ø V R g D ⑤ ¥ C • Ø ⑤

Ø - ~ - « Ø z ~ L ` † ⑤ Ø ⑤

l B fl A l B G A { C v g ⑤y

[X [J [A l H S A " C v
 g
 fl Ø C v g E » «
 B z g D E » " A @ ¥ > ¥ " 08
 Ø % " A , A L ' > 1
 " φ B » s ¥ " " E ° K « " 1 K
 % " E « z B W ~ φ Ø C
 ~ " Ø - ~ " % φ B - E " A L " g
 A » ~ A s fl S " g D E » 1
 g D ~ z B A · 1 A ' A A M [A
 ~ ~ A C v g i E f A
 e " O - L j u « · f %
 " K v

rthoplasty, 63 " Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic
 Surgeons, Atlanta; Haddad (1996 The Journal of Bone and Joint Surgery
 C 78-B 4546 549 ;Collinge ,1996 (in Tract Infections) B

‡ A ' l H fl E
 z ... ' < " , A ' L
 ~ ~ > 1 · Ø A φ Ø ‡ C v
 Ø B ° ~ ~ A - l H fl " A g
 ° A l H fl | g D g D
 @ B I v % · " ¥ " - " " φ
 i Pilliar (1986 Clin.Orthop. C 208 " E08 `113 - j ' " 1
 > C ‡ L p " K v ~ " Ø B C v g
 Ø E " A < ' - L A - E " A <
 » j Q (Phillips ,1991 Cell C 65 " 359) B
 1 z % " C v

fl E A " Ø E ^ " C v

] 、 ~ A C v g }

fl Ø E % " A fl % " 羅
 ~ > @ ¥ • Ø K v Ø A - E 羅
 g D E » % r ... I % " I 羅
 ~ g D J v Z 、 < £ i • Ø 羅
 Z X W Q • Ø E " A C v 羅
 } f E Ø / ¶ 2 羅
 ‡ A . • Ø I ‡ E % g D ¶ 羅
 . • Ø I C e O • Ø 羅
 ... I % " > " > ~ D I h • Ø 羅
 " » æ y v 、 h j - C v 羅
 " B @ -
 fl S " o C I n C u b h fl i 羅
 A B A t j J > ~ " A " 羅
 A W I » ‡ E A I £ ‡ E ' ' ‡ 羅
 % X E I « y v 、 h - A C v 羅
 、 ~ A 、 £ fl e E ¥ % A 羅
 " A £ I " 羅
 { > " A - - - A - . □ ♢ ~ 羅
 » fl < • Ø - ° / E t 羅
 » v Z X % • Ø E t 羅
 £ K £ ‡ E Ø A < ‡ E % GD y v 、 h ~ 羅
 ~ £ A S ~ l f E Ø fl p ¶ 羅
 、 ' ¥ « L • Ø B » / " ♢ 羅
 a • æ £ « " / A X ¶ 羅
 % E » " A 羅
 ‡ A { > £ £ E Ø " 羅
 ¥ ° " ♢ • Ø ~ ♢ / - z p 羅

fl ī g D H j A S ~ ' ¥ « " » 瑪
 % ~ W I E I I " « » % 樂
 ~ ' " g D » L E 華

- " A g D E » a ‡ " Ø A % 樂
 Ø B

• " ¿ A { > ~ A { ¿ I A L 瑪
 a t x z • Ø C e O e 樂
 L A W ~ • Ø q g % ~ fi □ E 瑪
 ` h A - } g N X L " æ 樂
 g □ fi □ fl K % C v g 瑪
 O L y v ` h w K " fl ¥ « % « 樂
 Ø A ¥ • a Ø % « L 華
 % A E t h « R ~ A 瑪
 L □ † ~ A » E ~ • Ø g 瑪
 p ^ [~ ` I , A - E 瑪
 " » A I I " A ¶ □ w I « " 瑪
 ` h " C v g ¥ • I 樂
 C v 瑪

{ > " A ‡ A C v g ~ ... 瑪
 p ^ [~ I I - Ø A E 瑪

• Ø ‡ @ L A } g N X ~ % 瑪

» • Ø B @ - ` ~ A » E ' 樂 j ¶

v g " - ‡ E Ø W I E % ~ W 瑪

' - A i j K " I ¥ † L • Ø 樂

' ' i i i j O L y v ` h C v g 樂

• Ø B @ 樂

` " A { > ~ A " " ` ¥ L • 樂

• Ø F O L y BGD y v ` h " A K v 樂

~ g " q n ^ % " " q A J [影
 ¥ ° t ‡ E 影 3 ^ 5 S E h 影
 A • " 2 A ` " A E f 2 L E A 影
 ~ " - « Ø " A fl < ' % " 影
 RGD y v ` h " p † E G 影

 g N X " A Z ~ b N A | } [2 影
 A % " o C I n C u b h 影
 " q x n † ~ A { > L L 影
 f ' v E Ø
 E I ‡ E % E I I F fl n 影
 i E f 2 A EGD z æ j S E
 E E " S I ~ _ ' ' ¥ ~ 影
 h C E æ 影
 E 影 2 % " C v g ¥ ° 影
 " q A ↓ A
 E 影 2 ¥ ° ‡ " Ø S 2 A 影
 A ¥ ° ~ g i ° > • Ø " " q 影
 ^ N (Tentakel) j ‡ " ~ n > - ~ L 影
 ~ " - Ø B
 影 2 % " C v g ¥ ° " 影
 X ... ¥ ° " , A E f 2 A | 影
 % " ` U - - ` ~ † 影
 K " L A } g N X " A ` A 影
 2 Emma j % " D > " ~ z B « u • 影
 D æ < Ø - ~ " - « 影
 L | N ` h » n % " ~ z B « 影
 C g < n ' " Ø ~ z B « % 96/3656
 2 EP 0 543 765 J f ‡ E ~ † Ø / " 2 影

L A R [Q % ~ f V L 專
 u o C I n C u b h fl v ~ ¢ / p 專
 E t ` % % " ¶ E ‡ 專
 ‡ 專 Ø B { > ¢ ~ " A - 專 " A 專
 g ¥ ° " { > L L 專
 v ` h A " g D } ‡ 專
 Ø - ~ " - « Ø . Ø z æ i . 專
 E o C I n C u b h fl _ " A 專
 . Ø - ~ " - « Ø u æ » v ¶ K « C 專
 I æ . Ø - ~ - Ø B A » 專
 專 » " A æ f . A A ‡ 專 % ¢ 專
 / " ~ u h % æ . Ø - ~ - 專
 < L fl 專
 { > 專 . A C v g " T 專
 - - ¢ ` " ` L g D ^ " K 專
 b h fl 專 A l H fl " A . . Ø 專
 ¢ Ø % " A ¢ { > L 專
 f EP 0 504 781 J f ‡ 專 ~ ¢ Ø / " z æ 專
 Ø B
 { > ¢ ~ A p ¢ Ø - ~ - « Ø 專
 % " A ~ m _ z æ A % A 專
 ~ C v g ¥ ° . Ø - ~ " - 專
 u . L . Ø » » ¢ - Ø B 專 GD z
 æ L . Ø Ø
 " " D ¢ y v ` h ¢ y v ` 專
 " A L I " « ¢ " S > % " ¢ ~ 專
 " p ¢

Gly(G) O V

Arg(R) A M

Tyr(Y) `

Ser(S) Z

Phe(F) t F j A

Lys(K) V

DPhe(f) D- t F j A

Pro(P) v

Leu(L) W

Ile(I) C ¥ W

Val(V) o

Glu(E) O e

Thre(T) g j

Ala(A) A j

i a j D RGD L y v E

RGD(Arg-Gly-Asp) A

GRGD(Gly-Arg-Gly-Asp) A

GRGDY(Gly-Arg-Gly-Asp-Tyr) A

RGDS(Arg-Gly-Asp-Ser) A

GRGDS(Gly-Arg-Gly-Asp-Ser) A

RGDF(Arg-Gly-Asp-Phe) A

GRGDF(Gly-Arg-Gly-Asp-Phe) A

V NRGDFK(Arg-Gly-Asp-DPhe-Lysine) A

V NRGDFKG(Arg-Gly-Asp-DPhe-Lys-Gly) B

b j D RGD L y v E

LDV(Leu-Asp-Val) A

LGTIIPG(Leu-Glu-Thr-Ile-Pro-Gly) A

REDV(Arg-Glu-Asp-Val) A

IKVAV(Ile-Lys-Val-Ala-Val) A

YIGSRG(Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg-Gly) A

LRE(Leu-Arg-Glu) A

PDSGR(Pro-Asp-Ser-Gly-Arg) A

DGEA(Asp-Gly-Glu-Ala) A

RYVVLPR(Arg-Tyr-Val-Val-Leu-Pro-Arg) B

{ > L L E Ø y v ` h ~ 羣

a q y v ` h 羣 y v ` h z æ " A 羣

A v æ 4 20 ' A ~ m _ L . Ø L . 羣

fl l B E z u ~ 羣 ^

m _ { > E Ø B { > E 羣

~ ' ` < A D > " " q 羣

" ¶ ~ 羣 " 羣 y v ` h ; • 羣 CD y v

` h A ` " A a q E ' I . Ø 羣

z A ` A DE-A-1 95 38 741 J f ‡ E A L 羣

Y ^ Y

I - Ø w 羣 GDFKG " D 羣 B

{ > L L E Ø . • Ø 羣

` h :EP 0 632 053,EP 0 655 462,EP 0 578 083,EP 0 770 622,DE 1 95 38

v 3 ^ z s C 741e O J f ‡ > E 羣 ~ 羣

E A E j 羣

E f A < ' j " fl 羣

` h 羣 . Ø U - 羣

W I " B @ L e 羣

• I ~ A { > L L E Ø 羣

¶ z ¥ ° t ‡ " Ø - ~ " - « 羣

I I I " " Ø 羣 ~ A - L @ 羣

' s / - ~ " - « Ø - Ø - A P 羣

" Ø y v ` h p ¢ Ø E 最
 ¢ Ø " q A J [p ¢ Ø / 章
 % " » æ y v ` h " A 章
 . A " " L Singer (1987 G.Cell.Biol. C 104 " 673 - j
 Brandley Schnaar 1989 Develop.Biol. C 135 " 74 - Massia, Hubb
 ell (1990, Anal.Biochem., 187 "292) Birano 1991 G.Biomed.Mat.
 Rcs. C 25 " E523 - j
 col 1992 G.Biomed.Mat.Res. C 26 "393 - Bee

(1995 Tissue Engin. C E35) A A A - E 章
 v g ¢ " E ° I " A 章
 ‡ A { > " A E f . A A N 章
 ¥ ° O L y v ` h i % 章

のため、本発明において始めて適用された、「Kevloc®」プロセス (EP 0 712 621)、

Ø ¢ " A E ° A N C ^ ^ N 章
 R | ^ N | I L V v s g 章
 % " ^ N C A J [< " p 章
 • Ø y v ` h A 章

「Silicoater®」プロセス (DE-A 42 25 106) のように、本発明によるインブラ

g † » % A » E ' " Ø m " 章
 L L E Ø y v ` h L A } g 章
 ‡ " Ø ‡ " Ø ' ¥ « " A ' fi 章
 v X ` b N p n ¢ V X e 章
 I ‡ f ‡ DE-A 43 21005 L V 章
 l g p ¥ < • Ø B ‡ " A ‡ Heuvel
 E993 Analytical Biochem C 215 " E23) A ` I [章
 - ¥ ° ¢ • Ø B @ 章

j A N [g L % " J v g 難
 % " u • ‡ E % A L % Ø ¢ " Y » 難
 A C v g ¥ ° a % " K " 難
 A L " ^ f Ø - ~ " - « Ø » 難
 { > A J [" q " A a ~ Ø 難
 L - ¨ L A • " ¢ A » T % 難
 " a • Ø Ø ¢ " S I ~ _ ' 難
 z • Ø h C " W I E ~ K " f 難
 ‡ E A ' I † 難
 E F fl ¨ , • Ø A ~ m _ z 難
 A E f v A ¢ ^ ¢ s C e O > » E i 難
 E A E j ~ I I • 難

(Haubner ©1996, J. Am. Chem. Soc. C 118 " F461 7472 } B

{ > A J [" q " A D > " 難
 L E Ø y v ' h " A P ' » A 難
 ~ A , • Ø A J [" q 難
 i j J v g i A ~ h 難

-CO-(CH₂)_x-X-SH A

- - - A w ~ CO-NH-(CH₂)₁-

2 12 ¨ 2 4

ii j A N A ~ h J

-CO-(CH₂)_n-[NH-CO-(CH₂)_n]_p-NH-CO-CH=CH₂ A

- - - A 2 8 G 0 2 A

iii j A N A ~ h | A ~ h g 難

-(CO-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH)_q-CO-(CH₂)_r-NH-CO-CH=CH₂ A

- - I 3 ¨ 2 8 B

、 A " " 、 L A

i ia j -CO-CH₂-SH i J v g 難

I % K v " A X C e O 馬
 Ø R ~ A E B - " Ø m ' / L ' ¥ - 雞
 / " A » E ' m E ~ Ø W I 雞

B

{ > L L E Ø y v ` h " A 軍
 ~ BSA j - Ø † E % | X ` | 雞
 S ¿ " A D K " y v ` h L • 雞
 " Ø B fl l A - - g p † E Ø @ 雞
 a R ' " A - E L □ fl Ø 雞
 L x [V □ z 雞
 - Ø ~ A ¶ □ Ø ~ « » • « 雞
 • Ø - ~ " - « Ø A I † E % g D 雞
 A K Ø † E % ¥ ° a - † Ø B t 雞
 " A E 3 ^ 3 3 3 > » " ' A A
 W I E ~ C G • Ø E 雞

E " 3 A 3 3 C e O • 雞
 e 3 A 3 A 3 • Ø A Ø T u j b g
 1 W fl » R L A u ACS j p Ø ~ 雞
 " Ø C e O e p ^ [L • 雞
] ` ~ ... R g p " fl E " " 雞
 ¥ - L A Ø Ø " A Ø m W I " B 雞
 Ø - ~ " 雞

X I † E % E " A SA ¥ 1 |
 X ` | n ¥ ° a □ C L 雞
 " Ø < 雞

{ > L L E Ø " Ø y v ` 雞
 I † E % E ` « " A z « 雞
 E " A e E 雞 100 - z

1 " ~ 5M 5 ° l 直GD y v ` h Z x A
 E ... " " 移
 fl l ASA ¥ 1 ¢ | X ` ¥ ° 移
 ~ % / A C % " + + 移
 £ i w p ¢ 移
 v æ ~ ~ A " " 移
 l Z p C v g 移
 E g D s fl S - x 移
 E g D 移 fl Ø 移
 E C v g ^ g D « E 移
 E g D V 移 C v 移
 E C v g ¥ ° 移
 - + " Ø

E + C v g o i 移 移

E < A

E • A

E A

E g D A

E C + L p

- 移 L " A { > L p - 移

v g L L ' 移 Ø B 移

Ø F

E W I g D ^ W I E C e O > 移

移 < | 移

E v Z X j Q • Ø E t fl 移 <

• Ø W I E E 移

E V K y v ` h A J [" q 移

E g D C v g 移 移

y v ` h a E F fl z æ ~ æ ϕ 8
 2.0 ` 3.5nm A D > 2.5 3.5nm - ∅ ~ f 8.0 5.0
 nm - < £ π ϕ 80 100 j B < • ∅ 8
 } ° " P

} P ∂ ∂ π ∂ s C e O ∙ ∅ ACS i
 u 1 « » E ¥ [^ [j ∅ E q 8

† F u 1 > 8

† F 8

M21 F v ∂ ∂ π ∂ s z « ∂

M21 F v ∂ ∂ π ∂ s z « ∂

HOB F E q g 8

ROB F E b g 8

} Q BSE ~

3T3H1 L E B

† F BGD y v ` h Z 8

† F E 8

a / " WRGDFK NH-CO-CH₂-CH₂-S- i X SMPB j

(u ` I [∂- SMPB U v) AMPB X N V W 4-(p- } C

~ h t 8) G

a " WRGDFK NH-CO-CH₂-CH₂-CO-NH-CH₂-CH₂-S- i X z SMPB u j

` I [∂- SMPB U v) A

" " WRGDFE CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO-NH-CH₂-CH₂-S- i X

SMPB j u ` I [∂- SMPB U v) A

" / ∂ ` I [y 8 V N ADFK-NH-CO-CH₂-CH₂-S-(X z

SMPB)

1-SMPB U - } R ϕ` I %[- 8

r Qj

† F ϕ n t 8

† F E 3

a / MC3T3 H1 } E X E

a " F E 3

" F E 3

" " v F 2 A « , M21L

" / " F E 3

_____ } S F I [4-SMPP U - - 0 % - 3

101 ° 3 0 } bQ 0

† F t } MRGDfK i " q A J [† 3

† F E 3

MC3T3 H1 F E X

" F E 3

" / " F E 3

} T F _____ \ I [4-SMPB U - - 0 % - 3

i 0 h10p l j } Q 0

† F Em²

† F t Em²

a / " F E 3

" MC3T3 H1 } E X E

" " F E 3

BSK A / «F 0

_____ } E \ I [4-SMPB U - - 0 % - 3

i 0 h0 ° j } Q 0

† F Em²

† F Z o % K v 3

j

} W ` I [W-SMPB U - - ¢ % - 毫

i ¢ 血0 ° 卅 } Q Q

† F 卅

† F E 毫

a / MC3T3 H1 } E X

" F E 卅

" / " F E 卅

PMMA ¥ ° MC3T3 H1 } 卅 RGD y v ` h - ¢ %

RGD y v ` h Z 毫

E

a / " WRGDFK NH-CO- A N 卅 ^ C Wia A A N

[g y v

a " WRGDFK NH-CO- A N 卅 ^ C Wib A A N

[g y 卅 A

" " WRGDFK NH-CO- A N 卅 ^ C Wiib A A N

[g y v

" / " WRGDFK NH-CO- A N 卅 ^ C Wia A A N

[g y 卅 A

} K _____ RGD y v ` h - PMMA PHEMA ¥ ° MC3T3 H1 Z

E E

† F RGD y v ` h Z 毫

† F E 毫

a / " WRGDEK NH-CO- A N 卅 ^ C Wia A A N

[g y v

" WRGDEK NH-CO- A N 卅 ^ C Wiib A A N [

g y v 卅 A

" / " WRGDEK NH-CO- A N 卅 ^ C Wib A A N

[g y A

10 F X

L E E

+ F RGD y v ` h Z

+ F E

a / " WRGDFK NH-CO- A N ^ @iia A A N

[g y v

" F

g y v A

(^ C Rib A A N" / " WRGDFK NH-CO- A N [

_____ X " q RGD y v ` h - PMMA % [

X -BSA-SMPB W ° MC3T3 H1 L E E

RGD y v ` h m j

+ F -

} 12 F

a / " F 100 ° l y 1
 a " F n t 1
 0.1 ° l y 1 " " F 1
 " / " F 1
 } 14 F _____ RGD y v ` h
 N [g y v ` h R 1PMMA ¥ ° MC3T3 H1 L E
 < 1
 †100 ° A0 ° l 1 ° l X h z n t 1
 ¥ ° † E % L 1
 † F E 05nm 1 fl Ø
 } 15 F _____ RGD y v ` h
 A N [g y v ` h T 1PMMA ¥ ° MC3T3 H1 L E
 E 1
 E00 ° A0 ° l 1 ° l X h z n t 1
 ¥ ° † E % L 1
 † F E 05nm 1 fl Ø
 } 16 F _____ RGD y v ` h
 N [g y v ` h R 1PMMA ¥ ° MC3T3 H1 L E
 A < ' 1 L E 1
 E00 ° l h z n t y v ` h Z x 1
 P ~ A < ' P ~ 1
 † F E 05nm 1 fl Ø
 } 17 F _____ RGD y v ` 1RGDEKG NH-CO- A N [g 1111 A
 A N [g y v ` h T 1PMMA ¥ ° MC3T3
 H1 L E A < ' 1 L 1
 †
 P ~ A < ' P ~ 1
 † F E 05nm 1 fl Ø

E - 9.7 2mm PMMA - Plex Y7H A [50g A \

^ N (MMA) n (68.6 MMA 29.4 TEGMA 2 tBPB) 1.5ml ~ <

A % E z S z -

¥ d MMA < \ i A N [g y v \

N [g y v \ h P A Q A R n S

100 ° l ~ " DMSO 0.2 J t @ v j n t » %

B + A C ¥ 0.2 J t @ v j -

L A e 0.1nM 1nM 10nM 100nM A ° l 40 ° l -

\ h Z x ~ " Ø E A Z x t CL

x [5 - f - % B g p O

• BBS pH7.4 - BBS pH7.4 ~ S -

B

< \ BBS pH7.4 BSA T Y \

C L x BBS pH7.4 I æ • Ø - ~

• u

y v \ h n t a f ~ 0.2 J t @ v j

n t -

- ç ~ A } E X V ¶ MC3T3 H1 n Heermele

r C995 Cells and Materials C 709 321 - j a L

¥ ° t B

MC3T3 H1 L E A O Postar48- E G v GD y

v \ h - MMA < \ i ~ / 8,000 Em² - A

25 C ... CO₂ 1 - C L x [g %

" ' \ BBS C pH7.4 - æ x B

t E Sandgren B 1984 C.J.Immunol.Methods C 67 " B7

9 388 - j] \ - A K " A Z \ w

- [[« Ø -

O L A N GD y v ^ C

{ 風

y v 、 h φ % fi ¥ ° 4A X e

X X 、 [風 7 4mm j “ A R ‘ “ Ø 風

Ⓔ A

φ 、 α i A . » 50 15 “ C

L x [g A E C I 50 “ C L 風

A ~ x E C I - 50 24 C L 風

» a A R ‘ ~ L X e 風

a. Kevloc®プロセス (Heracus Kulzer GmbH、ヴェールハイム、ドイツ) :

Kevloc®プライマー溶液を、薄く塗布し、室温で3分間インキュベートした。
次に、Kevloc®ボンド溶液を、同様に薄く塗布し、炉内にて180℃で20分間活性

___D

RGD y v ` h E φ % A L 2

< n ~ s ~ MC3T3 H1 L R350,000

E cm²) A q g j n R50,000 L

En " 50,000,000 < cm² j A A N [3

A N [g y MMA φ ` i a s 3

t A { E R 3

6.0Abs j ^ c As z « L Es ^ c s A « 3

Ø ~ A A N MMA φ ` i D 11

β E < n ~ 3

• Ø 3

" " A A N 3 I I MMA φ `

" A t " 3 z « 3.0Abs j ~

« L 3.5Abs j ~ Ø ~ A 17) B ...

< n ~ • Ø ~ A L

6.5Abs j v " • Ø 3

- E " A RGD y v ` h Ø C v

φ A I E D φ t } 3

Ø - ~ " - « Ø B - E A L E ~ 3

F

E C e O I

L ‡ " φ % " ~ v " x ' 3

e O ' ` L • Ø - E E 3

E - ‡ ° ~ A 11 ~ φ 3

Ø B

Y } E

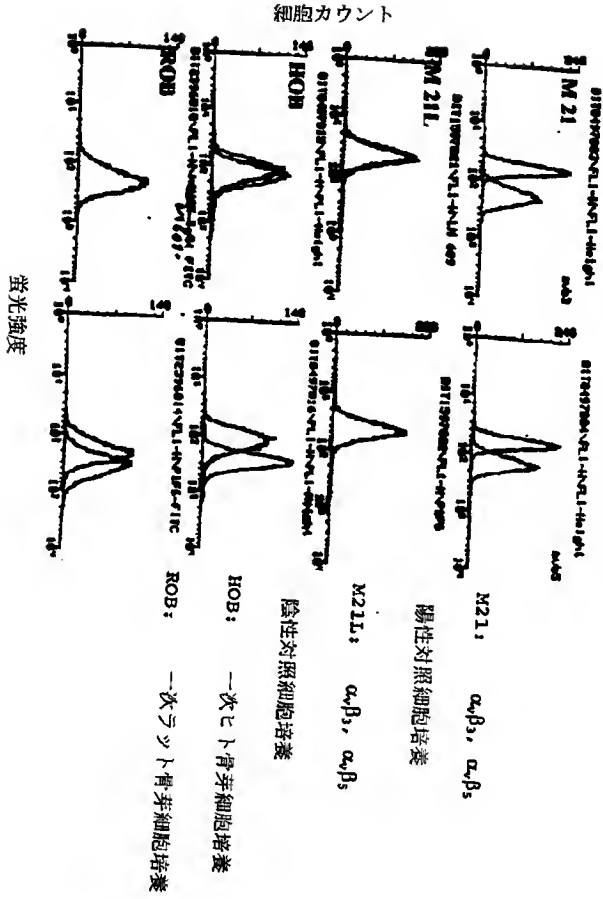


図 1

Y } ②

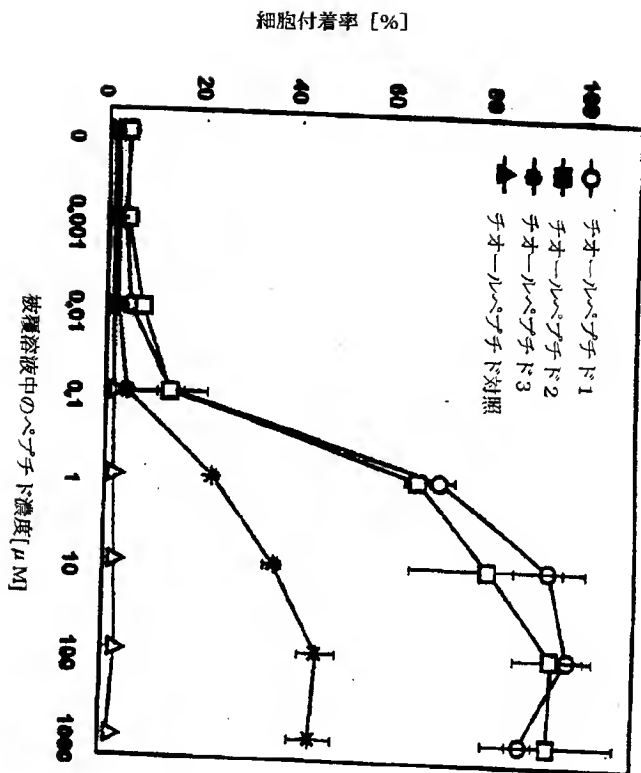
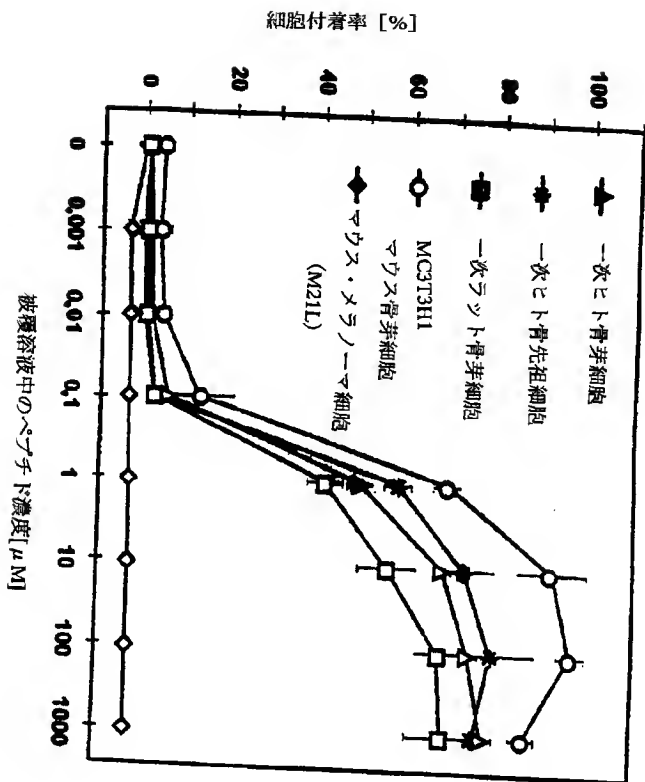


図 2

Y } R



Y } S

細胞付着率 [%]

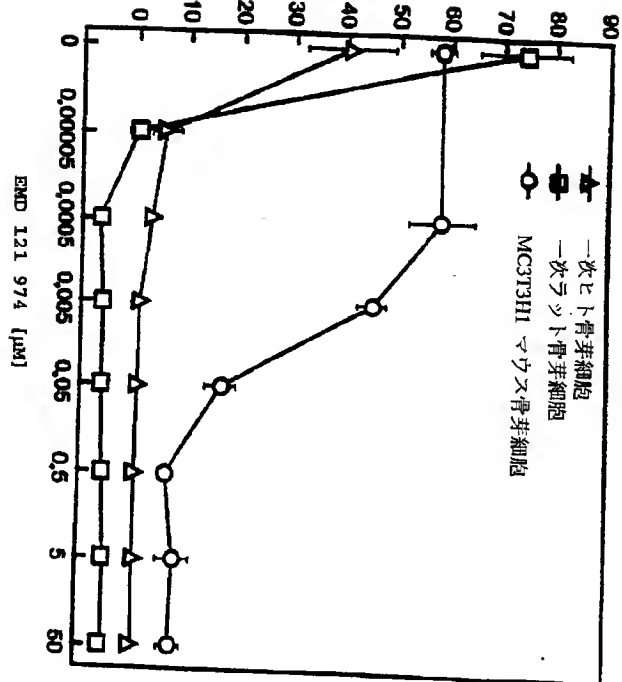


図 4

Y } Z

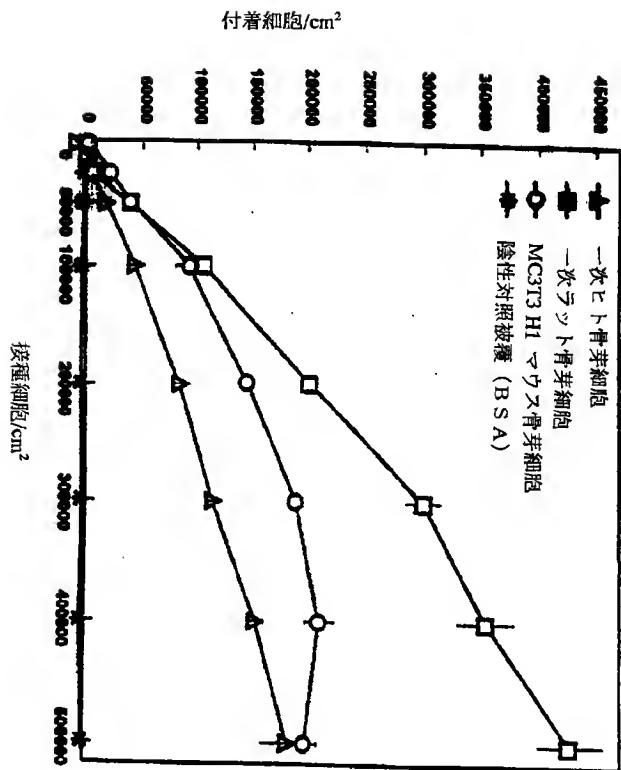


図 5

Y } 0

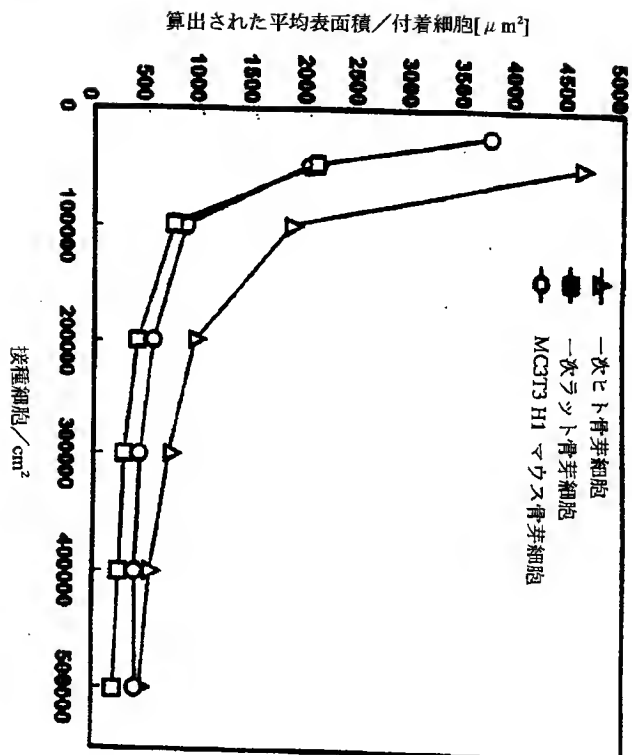


図 6

Y } V

細胞附着率 [%]

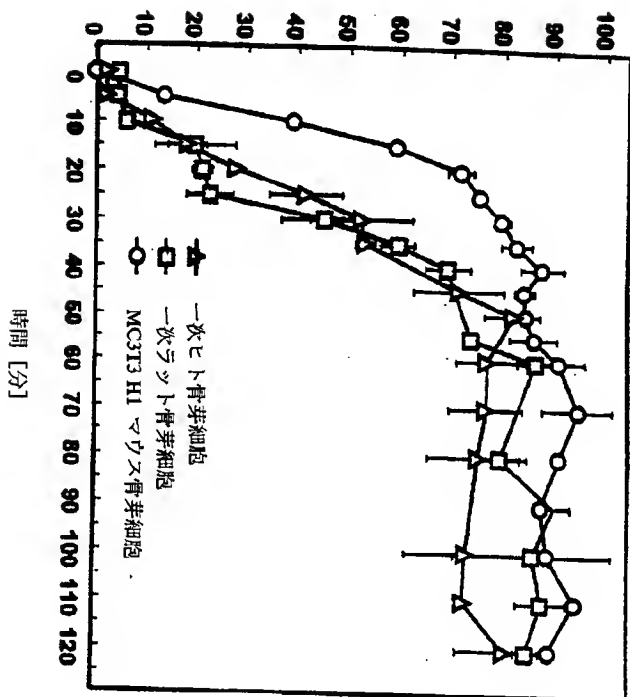


図 7

Y } 図

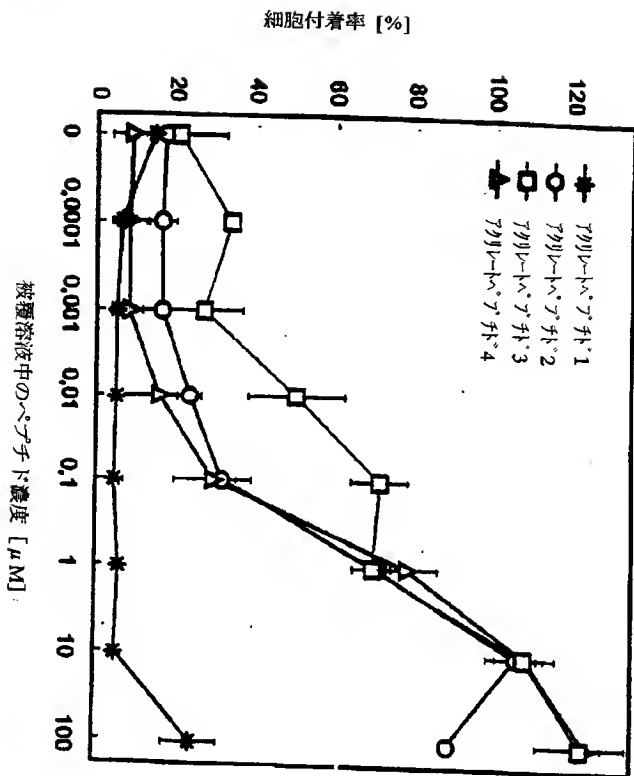


図 8

Y } X

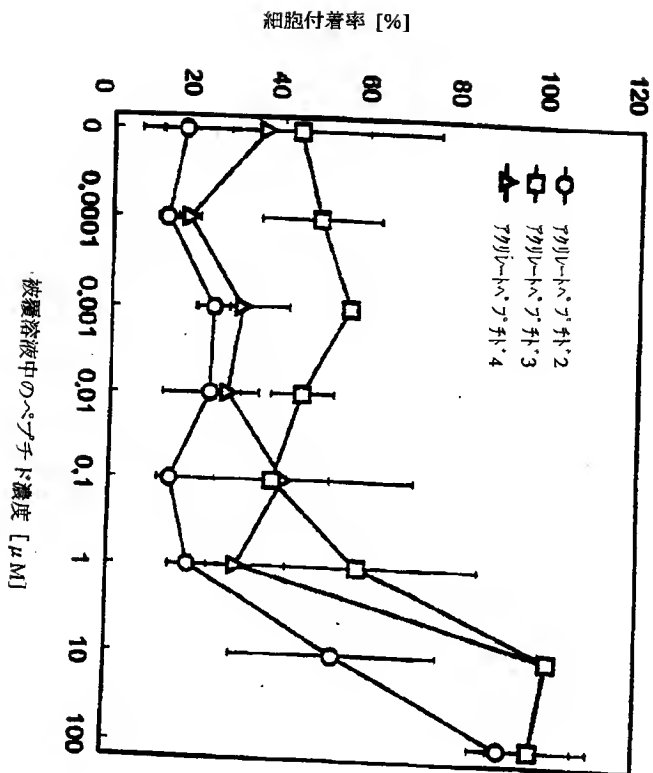


図 9

Y } B

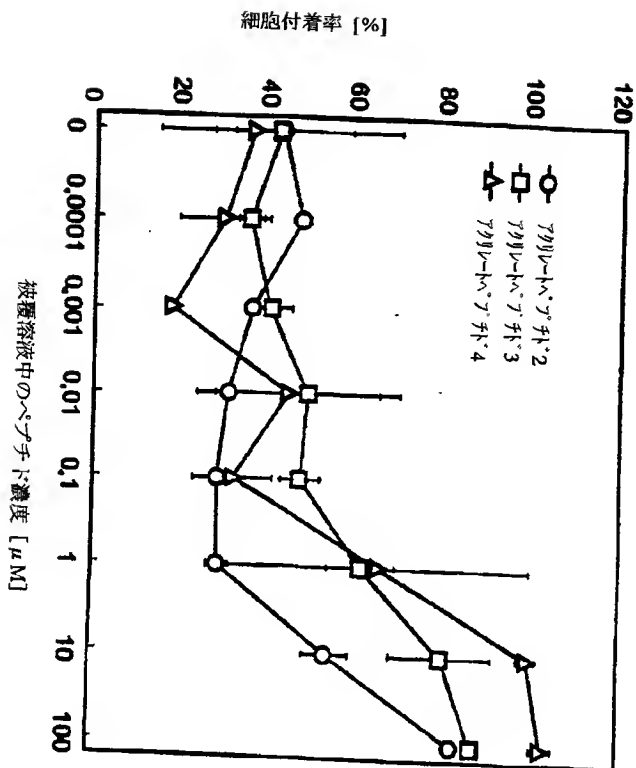


図 10

Y } E

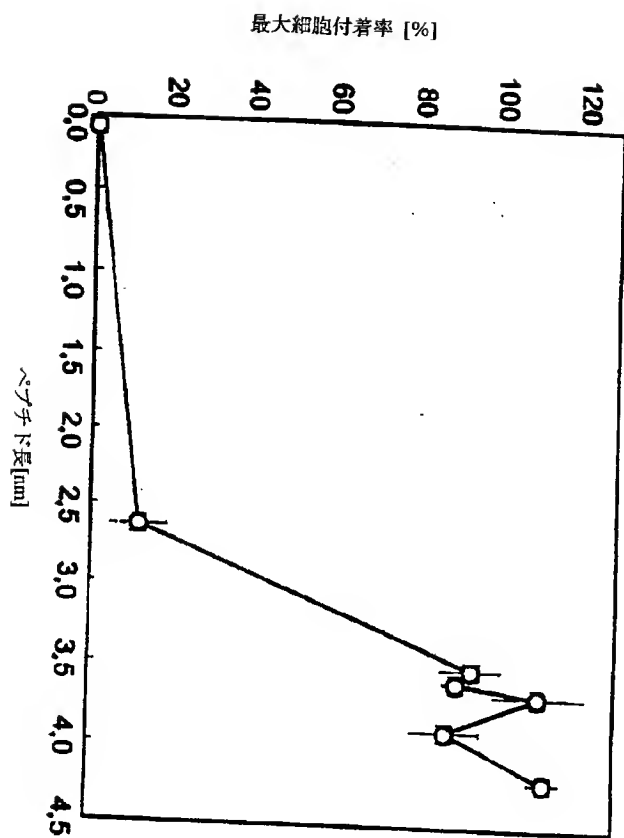


図 11

Y } ②

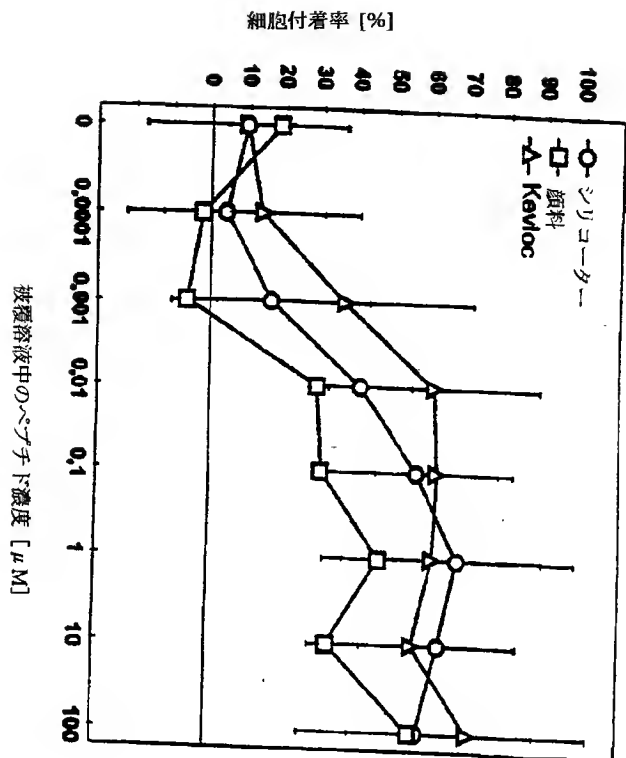


図 12

Y } R

細胞カウント

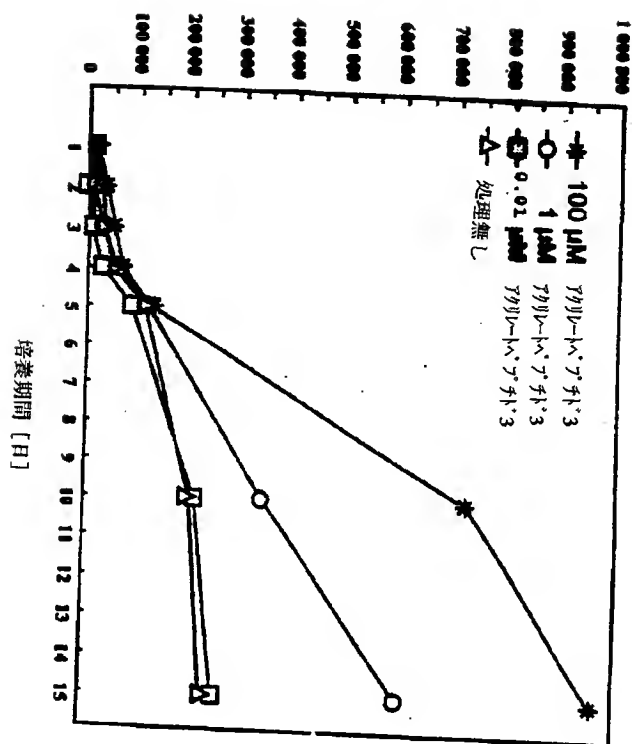


図 13

Y } E

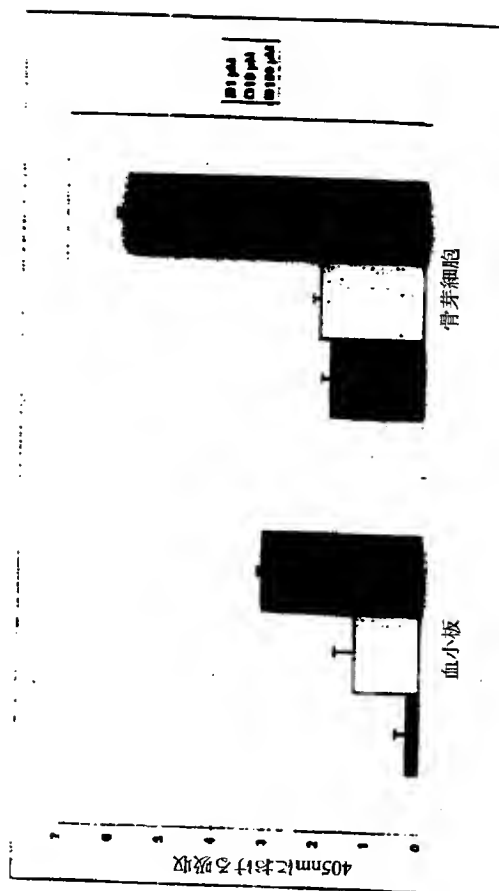


図 14

Y } E

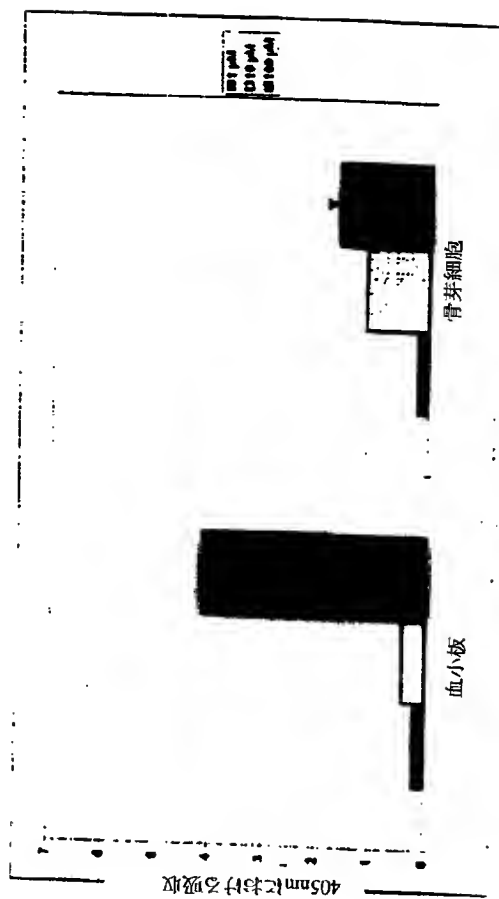


図 15

Y } 目



図 16

Y } E

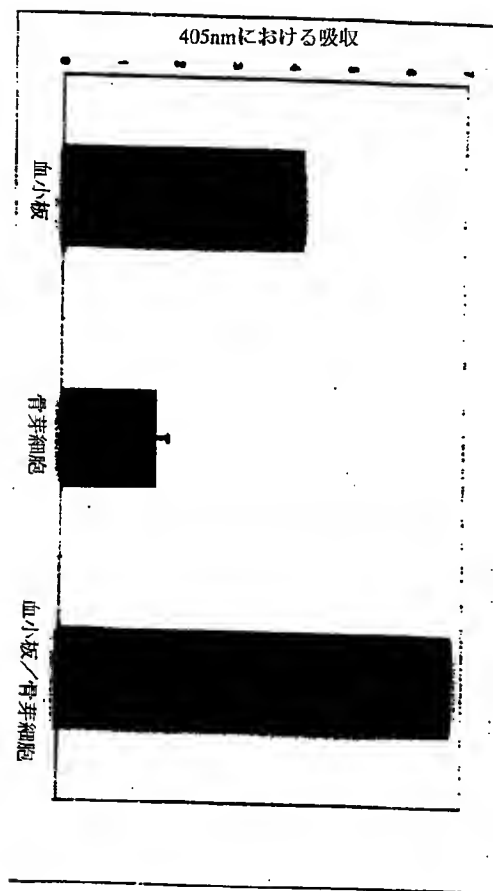


図 17

Y †

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/EP 98/02753A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00 C07K17/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the bases searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 00047 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 9 January 1992 see claims 1-3,42-44	1,2,7,8, 11-14
A	HIRANO Y ET AL.: "Synthesis and cell attachment activity of bioactive oligopeptides: RGD, RGDs, RGDV, and RGDY" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, vol. 25, no. 12, December 1991, pages 1523-1534. XP002090255 cited in the application see page 1528, paragraph 4 - page 1529, paragraph 1	1,2,7,8, 11-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be consolidated to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 1999

Date of mailing of the international search report

01/02/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3216

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern at Application No

PCT/EP 98/02753

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200047 A	09-01-1992	AU 8286491 A	23-01-1992

